

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwab

**CO₂-Atmungskurven vor und nach Chlordiazepoxyd und Diazepam
bei jugendlichen Normalpersonen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt
von
Renate Käferstein
geb. Hamann
aus Neuruppin

Berlin 1969

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwab

CO₂-Atmungskurven vor und nach Chlordinazepoxyd und Diazepam
bei jugendlichen Normalpersonen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt
von
Renate Käferstein
geb. Farnann
aus Neuruppin

Berlin 1969

Dekan: Professor Dr.med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr.med. Max S c h w a b

Korreferent: Professor Dr.med. Herbert H e r x h e i m e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 14.11.1969

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	1
METHODISCHER TEIL	4
I Pharmakologie	4
II Versuchspersonen und Untersuchungsgang	7
III Auswertung der Meßergebnisse	12
ERGEBNISSE	14
I Spezifische Atemminutenvolumina und alveolare CO_2 -Drucke bei Zimmerluftatmung	14
II Atemfrequenzen und Atemzugvolumina	14
III Spezifische Atemminutenvolumina bei Erhöhung der alveolaren CO_2 - Drucke durch CO_2 -Atmung	17
BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	20
ZUSAMMENFASSUNG	28
TABELLEN	29
LITERATURVERZEICHNIS	35
LEBENS LAUF	40

Verzeichnis der Tabellen

	Seite
Tab. 1 Übersicht des Versuchsatlaues	10
Tab. 2 Bestimmung der mittleren Abweichung zwischen den Messungen des CO_2 -Gehaltes der Alveolarluft mit dem $^2\text{URAS}$ und mit dem Apparat von SCHOLANDER	30
Tab. 3 Alveolare CO_2 -Drucke und spezifische Atemminutenvolumina bei Zimmerluftatmung vor und nach Librium und Valium	31
Tab. 4 Atemfrequenzen vor und nach Valium und Librium	15
Tab. 5 Atemzugvolumina vor und nach Valium und Librium	16
Tab. 6 Spezifische Atemminutenvolumina bei bestimmten alveolaren CO_2 -Drucken vor und nach Valium	32
Tab. 7 Gegenüberstellung von 3 möglichen Auswertungsverfahren vor und nach Valium bezüglich des spezifischen Atemvolumens bei einem alveolaren CO_2 -Druck von 40 mm Hg	33
Tab. 8 Spezifische Atemminutenvolumina bei bestimmten alveolaren CO_2 -Drucken vor und nach Librium	34

Verzeichnis der Abbildungen

	Seite
Abb. 1 Strukturformel der Benzodiazepine	4
Abb. 2 Hauptangriffsorte der Benzodiazepine	6
Abb. 3 RAHNsches Atmungsventil	8
Abb. 4 Andeutung des graphischen Auswertungsverfahrens	12
Abb. 5 Atemfrequenzen und Atemzugvolumina vor und nach Valium	15
Abb. 6 Atemfrequenzen und Atemzugvolumina vor und nach Librium	16
Abb. 7 CO_2 -Atmungskurven vor und nach Valium - Mittelwerte -	18
Abb. 8 CO_2 -Atmungskurven vor und nach Librium - Mittelwerte -	19

EINLEITUNG

Die modernen Tranquillantien, die ursprünglich als reine Psychopharmaka entwickelt wurden und bereits bei der Behandlung von Angst- und Spannungszuständen die klassischen Sedativa und Hypnotika zunehmend ersetzt haben, finden eine immer breitere Anwendung in der Inneren Medizin, insbesondere bei der Ruhigstellung von Patienten mit eingeschränkter Atmungsfunktion, wie z.B. Asthma bronchiale und Lungenemphysem. Dabei muß gefordert werden, daß bei den empfohlenen Einzeldosen ein atemzentrumsdepressorischer Effekt nicht auftritt. CHERNIACK und SNIDAL (6) wiesen daraufhin, daß vermehrte Atemarbeit gegen erhöhte bronchiale Strömungswiderstände, z.B. mittels vorgeschalteter artefizieller Stenose, schon beim Lungengesunden die Atemantwort auf CO_2 mindert. Daher wird man bei allen Erkrankungen des bronchitischen Formenkreises mit einer verminderten Beantwortung zentraler Impulse durch den peripheren Atemapparat rechnen müssen. Die Ursache für dieses Verhalten wird überwiegend in der gestörten pulmonalen und thorakalen Atemtechnik mit gesteigert wirksam werdenden inhibitorischen Impulsen gesehen. Alveolare Hypoventilation mit entsprechendem Anstieg des arteriellen CO_2 -Druckes, Abflachung und Rechtsverschiebung der CO_2 -Atmungskurve sind die Folge (FRITTS u. Mitarb. (8), LOESCHKE (19), FISHMAN u. Mitarb. (7), JULICH (17) und ALEXANDER u. Mitarb. (2)). Daher ist ein pharmakologischer atemzentrumsdepressorischer Effekt bei der Behandlung atemungsgestörter Patienten in jedem Falle unerwünscht.

Die bisher vorliegenden Befunde über die Beeinflussung der Atmung durch die Benzodiazepinderivate gründen sich einerseits auf rein klinische Beobachtungen, wobei Atemfrequenz und Atemtypus bei psychiatrischer Indikation, nach chirurgischer Prämedikation und vor und nach operativen Eingriffen registriert wurden (TOBIN und LEWIS (45), MACFARLAND (22), JENNER und PARKIN (14), SUSSEX (44), ZBINDEN u. Mitarb. (48), PLANCHEREL und EDWARD (27), MARGAT und CRETON (23), SCHINDLER (38), GASTAUT u. Mitarb. (9), ROGERS u. Mitarb. (35), BOUQUERMONT (4) und MÜLLER u. Mitarb. (26)), andererseits auf experimentelle Untersuchungen:

STEEN und MARTINEZ (43) sowie SADOVE u. Mitarb. (36) konnten aufgrund von spiographischen Untersuchungen - auch unter Luft- und CO_2 -Atmung (SADOVE u. Mitarb. (36)) - keine Veränderung der Atmung nach Chlordiazepoxyd (Librium) bzw. Diazepam (Valium) feststellen. Anders in der von MASPOLI (24) gewählten Versuchsanordnung, bei der sich nach Injektion von Diazepam in einer $3\frac{1}{2}$ fachen höheren Dosierung als im eigenen Untersuchungsgut während Narkose eine eindeutige Verminderung der Atmung, nachgewiesen durch einen Anstieg des alveolaren CO_2 -Druckes und durch eine Verringerung des Atemzugvolumens und des Atemminutenvolumens, zeigte. Auch MILCZOK und WITEX (25) stellten spiographisch eine durch Diazepam hervorgerufene Senkung des Atemminutenvolumens fest. Von Bedeutung sind auch die Ergebnisse von HERBERG u. Mitarb. (10, 12), die bei einer doppelt so hohen Dosierung wie im eigenen Untersuchungsgut eine signifikante Änderung

der Atmung nach Diazepam, ausgedrückt durch eine signifikante Verringerung des Erregbarkeitsquotienten, erzielten.

Die unterschiedlich zur Anwendung gelangten Versuchsmethoden und fehlende steady-state-Bedingungen im Versuchsablauf lassen eine eindeutige Beurteilung der Benzodiazepin-Wirkung auf die Atmung der Menschen bisher nicht zu.

Mit Hilfe von CO_2 -Antwortkurven, die an gesunden jugendlichen Versuchspersonen gewonnen wurden, soll in vorliegender Arbeit die zentrale Wirkung von Chlordiazepoxyd und Diazepam auf die Atmung geprüft werden. Diese Methode hat sich bei der Bearbeitung ähnlicher Fragestellungen bei anderen Pharmaka bewährt (SCHWAB u. Mitarb. (39, 40, 41)). Dabei wurden die Hinweise von LONSCHEKE (19) berücksichtigt, die bei Prüfung atmungswirksamer Medikamente von großer Wichtigkeit sind:

Bei einer atmungssteigernden (atmungshemmenden) Wirkung eines Pharmakons kommt es infolge der Ventilationszunahme (Ventilationsabnahme) zu einem Absinken (Anstieg) des stärksten Antriebs der Atmung. Diese Änderungen sind nun der Wirkung des Pharmakons entgegen gerichtet und verhindern eine gesicherte Aussage über die Atmungswirksamkeit des Medikamentes. Um trotzdem Rückschlüsse zuzulassen, werden verschiedene Luftgemische mit steigendem CO_2 -Gehalt geatmet, und die Atemminutenvolumina bei bestimmten CO_2 -Drucken miteinander verglichen. Die Differenz der Atemminutenvolumina vor und nach Injektion bei gleichen CO_2 -Drucken gilt als Maß der Atmungswirksamkeit des

Pharmakons.

METHODISCHER TEIL

I. Pharmakologie

1957 gelang STERNBACH und REEDER die Synthetisierung des Benzodiazepinderivates Chlordiazepoxyd (Librium^R)⁺. Chemisch war diese Substanz mit keinem der bis dahin bekannten Psychopharmaka verwandt. Einige Jahre später wurde von STERNBACH und REEDER durch Abwandlung der Substituenten am Ringsystem Diazepam (Valium^R)⁺ entwickelt. Aus den Strukturformeln ist die chemische Ähnlichkeit der beiden Verbindungen ersichtlich (Abb. 1).

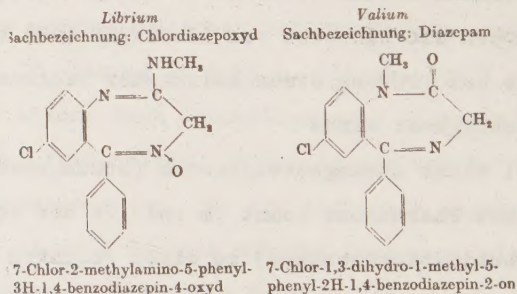


Abb. 1:

Die Strukturformeln der beiden Benzodiazepinderivate Chlordiazepoxyd (Librium) und Diazepam (Valium).

Beide Substanzen wirken tranquillisierend, muskelrelaxierend und antikonvulsiv, jedoch mit erheblichen quantitativen Unterschieden. RANDALL u. Mitarb. (29), die zahlreiche Untersuchungen mit Chlordiazepoxyd und Diazepam

⁺ Wir danken der Firma Hoffmann-La Roche für die bereitwillige Überlassung der Versuchspräparate.

an Tieren vorgenommen haben, fanden, daß Diazepam bei der Maus viermal so stark tranquillisierend und muskelrelaxierend und fünf- bis zehnmal so stark antikonvulsiv wie Chlordiazepoxyd wirkt. Der Zähmungseffekt bei Affen ist bei beiden gleich groß. Spezielle Untersuchungen der muskelrelaxierenden Wirkung auf die Atemmuskulatur, die für diese Arbeit von großem Interesse wären, konnten in der zugänglichen Literatur nicht gefunden werden.

SCHALLEK und KUEHN (37) und RANDALL u. Mitarb. (30, 31) führen die sedierende Wirkung der Benzodiazepinderivate in erster Linie auf eine Dämpfung der Erregbarkeit des limbischen Systems zurück. Dieser Hirnregion werden Beziehungen zur Steuerung des Antriebs- und Affektverhaltens zugeschrieben. Es wird von den Benzodiazepinen in Dosen gedämpft, die andere Hirnbezirke, etwa die Substantia reticularis, noch nicht beeinflussen. Eine schematische Darstellung der Hauptangriffsorte der Benzodiazepine in Dosen mit eben nachweisbarem Effekt auf das Zentralnervensystem zeigt die Abb. 2.

AKERT und HUMMEL (1) und TSCHABITSCHER und CZERWENKA-WENKSTETTEN (46) erklären die muskelrelaxierende Wirkung von Chlordiazepoxyd und Diazepam einerseits mit einer Hemmung der polysynaptischen Reflexe - infolge von Blockierungen der Zwischenneuronen im Zentralnervensystem - andererseits mit einer Beeinflussung des Thalamus, des Pallidum, der Substantia nigra und der Formatio reticularis über das limbische System.

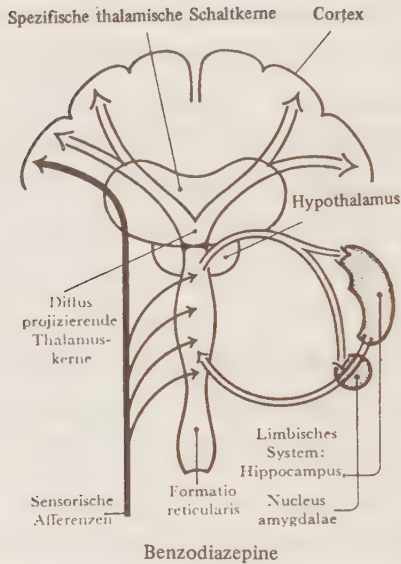


Abb. 2:

Schematische Darstellung der Hauptangriffsorte (dunkel getönt) der Benzodiazepine in Dosen mit eben nachweisbarem Effekt auf das Zentralnervensystem (28).

Die Benzodiazepine werden schnell vom Darm resorbiert. Der Hersteller gibt an, daß bei intramuskulärer Injektion innerhalb von 20 Minuten mit dem Einsetzen der vollen Wirkung gerechnet werden kann. Bei intravenöser Injektion soll der Wirkungseintritt innerhalb weniger Minuten erfolgen. Nach SCHWARTZ und KOEHLIN (42) sowie RANDALL u. Mitarb. (32) soll die Halbwertszeit für Chlordiazepoxyd 2 1/2 Tage, für Diazepam eine erste 7 bis 10 Stunden und

eine zweite ungefähr 3 Tage betragen. Von Chlordiazepoxyd wird 1 - 2 % der verabreichten Menge im Harn in freier, 3 - 6 % in gebundener Form ausgeschieden. Die Ausscheidung von Diazepam erfolgt zu 90 % im Harn. Dabei handelt es sich bei der rasch ausgeschiedenen Komponente hauptsächlich um Diazepam, während die zweite Komponente auch Abbauprodukte enthält.

Nebenwirkungen treten nach WANDREY und LEUTNER (47) erst bei höheren Dosierungen auf. Die häufig beobachtete Ataxie wird als Folge der Muskelrelaxation gedeutet, weitergehende Erscheinungen gleichen denen der Schlafmittelintoxikationen mit Lähmung der zentralnervösen Zentren.

II. Versuchspersonen und Untersuchungsang

Die Untersuchungen erfolgten sowohl in der Chlordiazepoxyd- als auch Diazepamreihe an je 10 gesunden Versuchspersonen (Vpn). Diese setzten sich aus Assistenten und Studenten der Klinik zusammen, wobei 4 Versuchspersonen an unterschiedlichen Tagen mit beiden Substanzen untersucht wurden. Die Versuchspersonen waren im Alter von 20 - 30 Jahren (Durchschnittsalter 25,7 Jahre), die Körpergröße betrug durchschnittlich 1,79 m (1,73 - 1,90 m), das Körpergewicht im Mittel 71,2 kg (59 - 82 kg) und die als Bezugsgröße notwendige Körperoberfläche im Mittel $1,88 \text{ m}^2$ (1,74 - 2,08 m^2).

Die Untersuchungen wurden nach dem von LOEWENCKE und WENDEL (20) sowie KOEPCHEN (18) angegebenen Verfahren

durchgeführt. Es wurden Zimmerluft und mehrere CO_2 -Luftgemische (2,5, 4 und 5,5 Vol % CO_2) veratmet, über das RAHNsche Atmungsventil (Abb. 3) Alveolarluft gesammelt und CO_2 -Atmungskurven aufgestellt.

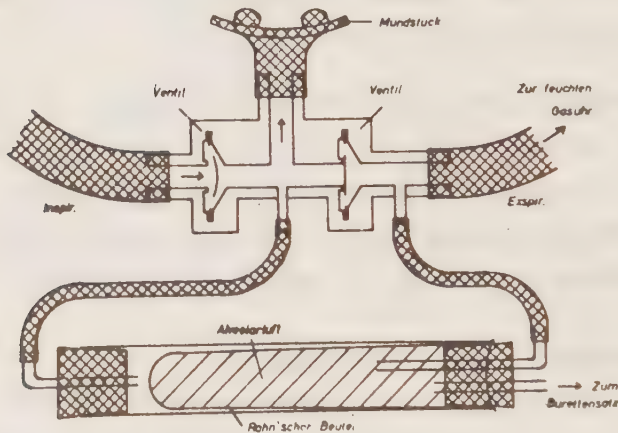


Abb. 3:

Alveolarluftsammlung über das RAHNsche Atmungsventil (die Abb. wurde der Dissertation von M.J.Podworny, Göttingen 1959 entnommen).

Der Versuchsablauf im einzelnen:

Die Versuchspersonen lagen bequem auf einem Ruhebett. Geatmet wurde über ein Gummimundstück, das fest und luftdicht durch Klebestreifen peroral fixiert wurde. Die Nasenatmung wurde durch eine fest sitzende Nasenklemme verhindert. An das Mundstück kam das RAHNsche Atmungsventil. Der Inspirationsstutzen wurde über einen groß-

lumigen Atemschlauch mit einem Metallrohr verbunden, an dem vier großlumige durch einen Hebel regulierbare Ventile montiert waren. An drei dieser Ventile waren DOUGLAS-Säcke für die Veratmung der verwendeten CO_2 -Luftgemische angeschlossen. Über das vierte Ventil wurde Zimmerluft zugeführt. Der Expirationsstutzen war über einen großlumigen Atmungsschlauch, in den ein Thermometer eingeschaltet war, mit einer feuchten Gasuhr verbunden. Die Alveolarluftsammlung erfolgte über das RAHNSche Atmungsventil in vorher mit Quecksilber gefüllte Gasbüretten. Zur Überwachung des Versuchsablaufes wurde ständig - mit Ausnahme der Sammelperioden - über den URAS⁺ die CO_2 -Konzentration in der Alveolarluft gemessen. Das expiratorische Atemvolumen wurde an der Gasuhr abgelesen. Vor Beginn der Ventilatmung runten die Versuchspersonen 30 Minuten auf dem Ruhebett. Im Anschluß daran erfolgte 20 Minuten Ventilatmung (Zimmerluft) zur Gewöhnung. Dann wurde über 5 Minuten Alveolarluft gesammelt und zu Beginn und Ende dieser Zeit die Gasuhrstellungen abgelesen. Gleichzeitig wurde die Atemfrequenz gezählt. Hierauf erfolgte Umstellung auf das erste CO_2 -Gemisch von ungefähr 2,5 Vol % CO_2 (Gasgemisch 1). Nach 8 Minuten Eingewöhnungszeit - 7 Minuten werden von KOEPCHEN (18) zur Erhaltung eines konstanten Atemminutenvolumens empfohlen - wiederum Alveolarluftsammlung über 5 Minuten, Ablesen des expiratorischen Atemvolumens und Zählen der Atemfrequenz. Entsprechend wurde bei den anderen Gasgemischen von ca. 4 Vol % CO_2 (Gasgemisch 2) und unge-

fähr 5,5 Vol % CO₂ (Gasgemisch 3) verfahren. Im Anschluß an diesen Teil des Versuches konnten die Versuchspersonen 15 Minuten ruhen und ohne Ventil atmen. Danach wurde das jeweilige Pharmakon injiziert. Wiederum Gewöhnung an Ventilatmung (Zimmerluft) über 20 Minuten. Dann wurde genauso wie im ersten Teil des Versuches verfahren. Die Versuchsdauer betrug ungefähr 180 Minuten (Tab. 1).

Tab. 1: Übersicht des Versuchsablaufes
(AMV = Atemminutenvolumen).

30	Minuten:	Atmung in Ruhelage
20	"	: Ventilatmung (Zimmerluft)
5	"	: Alveolarluftsammlung und AMV-Ablesung
8	"	: Gewöhnung an Gasgemisch 1
5	"	: Alveolarluftsammlung und AMV-Ablesung
8	"	: Gewöhnung an Gasgemisch 2
5	"	: Alveolarluftsammlung und AMV-Ablesung
8	"	: Gewöhnung an Gasgemisch 3
5	"	: Alveolarluftsammlung und AMV-Ablesung
15	"	: Atmung in Ruhelage
		Verabreichung des Pharmakons
20	"	: Ventilatmung (Zimmerluft)
5	"	: Alveolarluftsammlung und AMV-Ablesung
8	"	: Gewöhnung an Gasgemisch 1
5	"	: Alveolarluftsammlung und AMV-Ablesung
8	"	: Gewöhnung an Gasgemisch 2
5	"	: Alveolarluftsammlung und AMV-Ablesung
8	"	: Gewöhnung an Gasgemisch 3
5	"	: Alveolarluftsammlung und AMV-Ablesung
<u>175 Minuten</u>		

Vor dem Versuch und dann in Abständen von 15 Minuten wurde der Blutdruck gemessen. Nebenwirkungen wurden im Versuchsprotokoll registriert. Um die Aufmerksamkeit der Versuchspersonen vom eigentlichen Versuchsablauf abzulenken, erwies es sich als günstig, wenn Radio ge-

hört oder gelesen wurde. Um den pharmakologischen Nettoeffekt auf die Atmung zu studieren, wurde ein Einschlafen in jedem Falle vermieden. Nach ROBIN u. Mitarb. (34) muß man während des Schlafes mit deutlichen Veränderungen der Atmung rechnen.

Die Bestimmung der spezifischen Atemminutenvolumina erfolgte nach der Formel:

$$\text{Spez. Atemminutenvolumina (l/min/m}^2\text{)} : \frac{V_0 \cdot (273 + 37) \cdot (B - P_{H_2O}/t^{\circ})}{(273 + t_0) \cdot (B - P_{H_2O}/37^{\circ}) \cdot 5 \cdot KO}$$

In dieser Formel bedeuten:

- V_0 = Atemvolumen über 5 Minuten (Gasuhr) in Litern
 - B = Barometerdruck in mm Hg
 - P_{H_2O} = Wasserdampf-sättigungsdruck in mm Hg
 - t° = Gasuhrtemperatur in $^{\circ}\text{C}$
 - KO = Körperoberfläche in m^2
- $$0,1672 \cdot \sqrt{\text{Gewicht (kg)} \cdot \text{Länge (m)}} \text{ (DuBois)}$$

Die Bestimmung der CO_2 -Konzentration der in der Bürette gesammelten Alveolarluft für jede Sammelperiode wurde mit dem URAS und nach SCHOLANDER vorgenommen. Ergaben sich Differenzen von mehr als 0,03 Vol % CO_2 zwischen diesen beiden Meßwerten, so erfolgte eine zweite Analyse nach SCHOLANDER. In eingehenden Voruntersuchungen war zunächst die Frage geklärt worden, ob die URAS-Analyse kleiner Luftmengen (Bürettenfüllung 50 ml) hinreichend genau ist. Dabei betrug die mittlere Abweichung zwischen den Meßergebnissen mit dem URAS und nach dem SCHOLANDER-Verfahren 0,002 Vol % CO_2 (Tab. 2).

Chlordiazepoxyd wurde in einer Dosierung von 50 mg und Diazepam von 10 mg intravenös injiziert. Diese Dosierungen wurden gewählt, weil sie in der Inneren Medizin die gängigen Dosen darstellen. Die durchschnittliche Injektionsdauer für beide Pharmaka betrug 5 Minuten.

III. Auswertung der Meßergebnisse

Die Auswertung der CO_2 -Atmungskurven vor und nach Gabe der Pharmaka erfolgte zeichnerisch. In Abb. 4 ist die Art der graphischen Darstellung und der zeichnerischen Auswertung dargestellt.

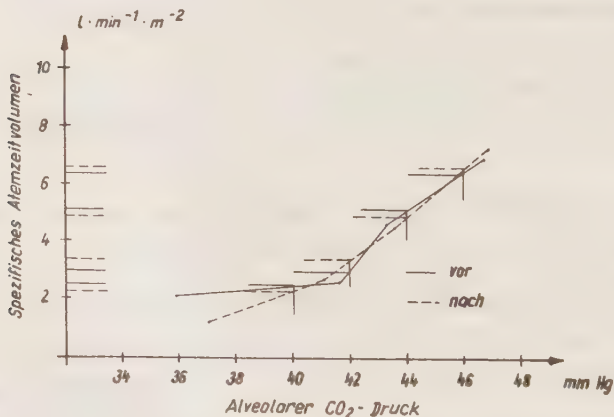


Abb. 4: CO_2 -Atmungskurve vor und nach
10 mg VALIUM® i.v. bei Vp. W.G.
Andeutung des Auswertungsverfahrens

Bei den alveolaren CO_2 -Druckwerten von 40, 42, 44 und

46 (bei Chlordiazepoxyd auch 48) mm Hg wurden die entsprechenden spezifischen Atemminutenvolumina ermittelt.

Bei dem alveolaren CO_2 -Druck von 40 mm Hg wurden für Diazepam zur Überprüfung der zeichnerischen Ergebnisse zusätzliche rechnerische vorgenommen: Einmal wurden Regressionsgeraden berechnet und die Werte dieser Geraden für die spezifischen Atemminutenvolumina vor und nach Diazepam bei einem alveolaren CO_2 -Druck von 40 mm Hg ermittelt. Weiterhin wurden die Meßwerte durch den Verlauf einer Parabel approximiert - eine Parabel lag angesichts des Verlaufes der mittleren Versuchswerte nahe (Abb. 7 und 8) - und wieder die spezifischen Atemminutenvolumina bei 40 mm Hg errechnet (Tab. 7).

In den Fällen, in denen das zeichnerische Auswertungsverfahren keine Werte lieferte, da eine Extrapolation nötig war, wurden die entsprechenden Werte der Regressionsgeraden verwendet. Diese Werte wurden in den Tabellen extra ausgezeichnet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem t-Test, indem die Abweichung des Mittelwertes der Differenzen der spezifischen Atemminutenvolumina vor und nach Gabe der jeweiligen Pharmaka vom Wert 0 geprüft wurde.

Ferner wurden die bei Zimmerluftatmung gewonnenen alveolaren CO_2 -Drucke und die entsprechenden spezifischen Atemminutenvolumina vor und nach Gabe der Medikamente gegenübergestellt.

ERGEBNISSE

I. Spezifische Atemminutenvolumina und alveolare CO₂-Drucke bei Zimmerluftatmung

In Tab. 3 sind die spezifischen Atemminutenvolumina und die alveolaren CO₂-Drucke bei Zimmerluftatmung für Diazepam (Valium) und Chlordiazepoxyd (Librium) vor und nach Injektion wiedergegeben.

Nach der Gabe von Diazepam bleibt der mittlere alveolare CO₂-Druck praktisch konstant und das mittlere spezifische Atemminutenvolumen mit der geringen Zunahme von 0,06 l . min⁻¹ . m⁻² ebenso.

Für Chlordiazepoxyd ergibt sich die gleiche Betrachtung: Auch hier ist der geringe Anstieg von 0,06 mm Hg des mittleren alveolaren CO₂-Druckes und 0,12 l . min⁻¹ . m⁻² des mittleren spezifischen Atemminutenvolumens nur zufällig, da die Differenzen gegen die zugehörigen Standardabweichungen (SD) sehr klein sind.

II. Atemfrequenzen und Atemzugvolumina

In den Tab. 4 und 5 sowie in den Abb. 5 und 6 sind die Mittelwerte der Atemfrequenzen und Atemzugvolumina vor und nach Diazepam (Valium) und Chlordiazepoxyd (Librium) dargestellt.

Es zeigt sich eine leichte Frequenzzunahme bei der Atmung höherer CO₂-Gemische, die in dem Diazepam-Kollektiv stärker als im Chlordiazepoxyd-Kollektiv ausgeprägt ist.

Nach Injektion von Diazepam steigt die Frequenz im Mittel um 1,18 pro Minute an, dagegen verringert sich das Atemzugvolumen im Mittel um 53 ml. bei Atmung mit dem

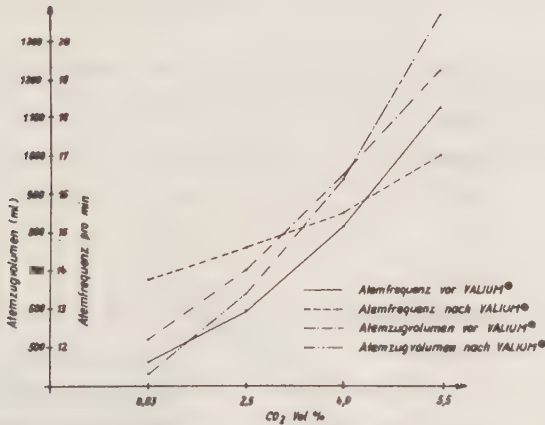


Abb. 5: Atemfrequenzen pro min und Atemzugvolumina (ml) bei Atmung von Zimmerluft und drei CO₂-Luft-Gemischen (2,5-4,0 und 5,5 Vol % CO₂) vor und nach 10 mg VALIUM® i.v. Mittelwerte von je 10 Vpn.

Tab. 4: Atemfrequenzen pro Minute (Mittelwerte von je 10 Vpn) bei Atmung von Zimmerluft und drei CO₂-Gemischen (2,5, 4 und 5,5 Vol % CO₂) vor und nach Diazepam (Valium) und Chloralhydrat (Librium).

CO ₂ Vol %	Atemfrequenz			
	Valium		Librium	
	vor	nach	vor	nach
0,03	11,6	11,75	12,0	13,1
2,5	12,95	14,6	14,05	14,22
4,0	15,15	15,5	15,0	15,32
5,5	18,25	17,0	15,25	16,1

5,5 %igen CO_2 -Gemisch ist eine Verringerung der Frequenz um 1,25 pro Minute zu vermerken, das mittlere Atemzugvolumen wird entsprechend um 150 ml größer.

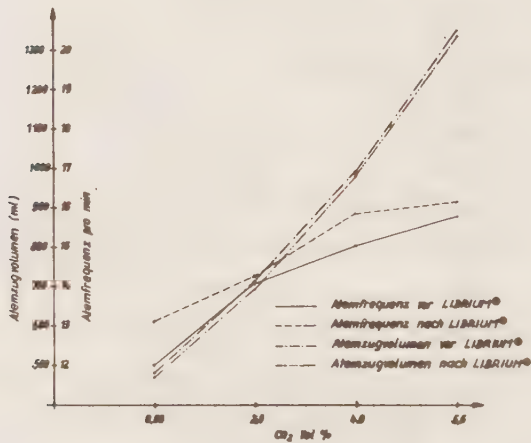


Abb. 6: Atemfrequenzen pro min und Atemzugvolumina (ml) bei Atmung von Zimmerluft und drei CO_2 -Luft-Gemischen (2,5 - 4,0 und 5,5 Vol % CO_2) vor und nach 50 mg LIBRIUM® i.v. Mittelwerte von je 10 Vpn.

Tab. 5: Atemzugvolumina (ml) - Mittelwerte von je 10 Vpn - bei Atmung von Zimmerluft und drei CO_2 -Gemischen (2,5, 4 und 5,5 Vol % CO_2) vor und nach Diazepam (Valium) und Chlordiazepoxyd (Librium).

CO_2 Vol %	Atemzugvolumen			
	Valium		Librium	
	vor	nach	vor	nach
0,03	520	430	480	470
2,5	700	640	710	690
4,0	950	940	890	980
5,5	1220	1370	1340	1330

Bei Chlordinazepoxyd zeigt sich bei allen vier Gasgemischen ein mittlerer Anstieg der Atemfrequenz von 0,61 pro Minute nach Injektion und eine mittlere Verringerung des Atemzugvolumens um 17 ml.

Vor und nach Gabe der beiden Pharmaka finden sich in beiden Untersuchungsreihen keine auffälligen Differenzen in Atemfrequenz und Atemzugvolumen. Das Atemminutenvolumen bleibt praktisch unverändert.

III. Spezifische Atemminutenvolumina bei Erhöhung der alveolaren CO_2 -Drucke durch CO_2 -Atmung

In der Tab. 6 sind für die alveolaren CO_2 -Drucke 40, 42, 44 und 46 mm Hg die spezifischen Atemminutenvolumina vor und nach Gabe von Diazepam (Valium) aufgeführt.

Für den alveolaren Druck von 40 mm Hg CO_2 wurden zusätzlich die spezifischen Atemminutenvolumina mittels einer Regressionsgeraden und einer Parabel errechnet. Die Ergebnisse dieser verschiedenen Auswertungsverfahren sind in Tab. 7 zusammengestellt. Zwar ist bei Geraden- und Parabel-Approximation ein Ansteigen der mittleren Differenzen zu beobachten, doch liegen diese immer noch im Bereich der zufälligen Schwankungen.

Die Abb. 7 zeigt die Mittelwertkurve von 10 Versuchspersonen vor und nach 10 mg Diazepam i.v. bei CO_2 -Atmung.

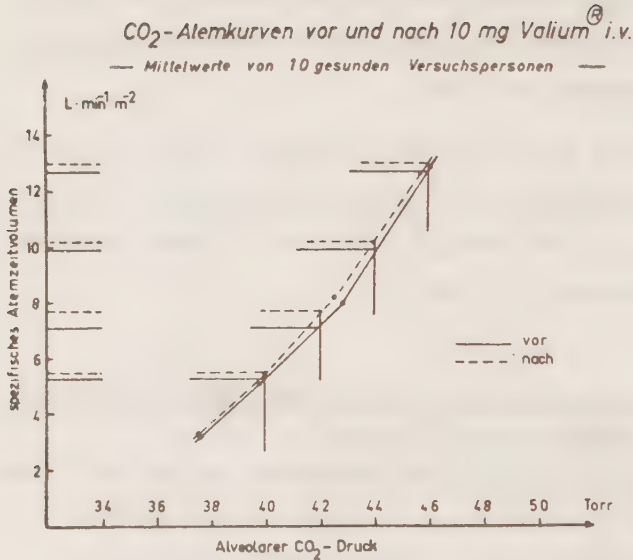


Abb. 7: CO_2 -Atmungskurven vor und nach Diazepam (Valium) i.v.

Die Tab. 8 gibt die spezifischen Atemminutenvolumina vor und nach Gabe von 50 mg Chlordiazepoxyd (Librium) i.v. wieder. Sie wurden bei einem alveolaren CO_2 -Druck von 40, 42, 44, 46 und zusätzlich 48 mm Hg ermittelt.

Die Abb. 8 zeigt die CO_2 -Atmungskurven vor und nach Gabe von Chlordiazepoxyd, es sind die Mittelwerte der 10 Versuchspersonen dargestellt.

Würde die Atmung durch die beiden Pharmaka beeinflusst werden, hätten sich die Mittelwerte der spezifischen Atemvolumina pro Minute für einen bestimmten alveolaren

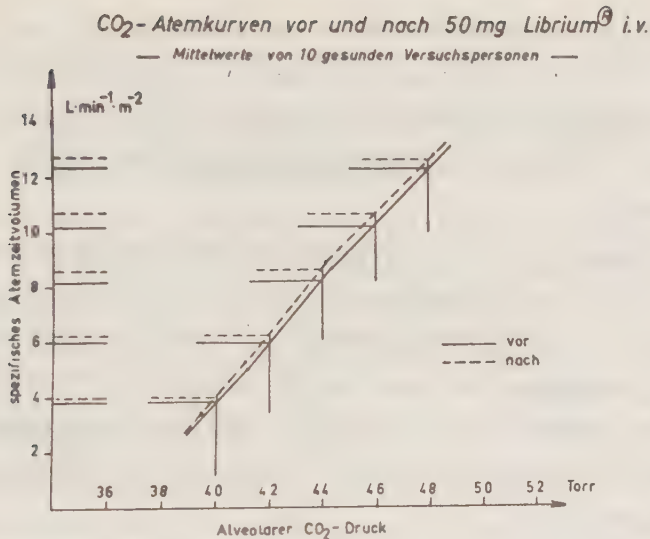


Abb. 8: CO₂-Atemungskurven vor und nach Chlordiazepoxyd (Librium) i.v.

CO₂-Druck vor und nach Injektion des Pharmakons wesentlich voneinander unterscheiden müssen. Es hätten die mittleren Differenzen der Einzelwerte wesentlich vom Punkt O verschieden sein müssen. Diese Hypothese wurde mit dem t-Test geprüft, konnte aber in beiden Untersuchungsreihen nicht gestützt werden.

Es traten nach Injektion von Diazepam und Chlordiazepoxyd während des Versuchsablaufes keine Nebenwirkungen auf.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die zentrale Steuerung der Atmung kann - grob vereinfachend - mit einem technischen Regelkreis verglichen werden.

In diesem wird der zentrale Regler durch die Atemzentren, d.h. CO_2 - und pH-chemosensitive Zonen in der Medulla oblongata und den unteren Anteilen der Brücke, dargestellt. Die Stellgröße ist die effektive Ventilation, variabel durch Atemfrequenz und Atemzugvolumen. Die Regelgrößen sind der arterielle CO_2 -Druck sowie die Wasserstoffionenkonzentration.

Zusätzliche Regelkreise - Veränderungen des arteriellen O_2 -Druckes oder Erregungen der Chemorezeptoren im Glomus caroticum und aorticum, der Mechanorezeptoren in Lunge und Thoraxwand sowie der Barorezeptoren in Aortenbogen und Bifurkation der Pulmonalarterie - sollen hier nicht weiter erwähnt werden.

Dieser Regelkreis kann durch mehrere Einflüsse (Störgrößen) verändert werden, wie z.B. durch metabolische Veränderungen des Säuren-Basen-Haushaltes (metabolische Alkalose und Azidose) und mechanische Veränderungen von Lungengerüst und Thoraxwand (Muskelrelaxation).

Für das Eingreifen eines Pharmakons in diesen Regelkreis bestehen folgende Möglichkeiten:

- 1.) Der Regler selbst kann auf ein höheres oder niederes Niveau eingestellt werden, was eine Sollwertverstellung der Regelgröße zur Folge hat.

- 2.) Die Transformation des Meßwertes durch den Regler kann gestört werden, was im Extremfalle zu einer Unterbrechung des Regelkreises führen kann.
- 3.) Bei intaktem Regler kann die effektive Ventilation nicht auf das erforderliche Maß eingestellt werden, wenn z.B. der periphere Atemapparat durch Muskelrelaxation versagt.

Bei einer zentralen Beeinflussung der Atmung durch ein Pharmakon wird man etwaige Störungen unter Punkt 1.) und 2.) suchen müssen. Dabei kommen Verschiebungen der CO_2 -Atmungskurven und Veränderungen ihrer Steilheit zur Darstellung.

Bei einer mehr peripheren Störung - Punkt 3.) - ist im Regelungsvorgang eine Grenze durch die Effektivität des Atemapparates gesetzt: Wenn diese nicht mehr gesteigert werden kann, findet man eine Abknickung der CO_2 -Atmungskurve mit Hyperkapniereiz (ASMUSSEN und NILSEN (3), JULICH (15,16), LOEGHOCKE (19) und HAMBURG u. Mitarb. (12)). Solche Veränderungen werden bei der Muskelrelaxation gesehen, wo die Übertragung der peripheren Impulse von den Neuronen auf die motorische Endplatte gestört ist.

Betrachtet man die vor und nach Injektion von Chlordiäzepoxyd und Diazepam erhaltenen CO_2 -Atmungskurven, so kann man praktisch keine Veränderung in Lage und Form feststellen (Abb. 7 und 8). Weder Chlordiäzepoxyd noch Diazepam bewirken in den hier verwendeten Dosen eine signifikante Änderung der zu gleichen alveolären CO_2 -Drucken gehörenden spezifischen Atemminutenvolumina (Tab. 6 und 8). Die durchschnittliche Verringerung der Atemzugvolumina (Tab. 5) - Ausnahme allein nach Diazepam bei Atmung des 5,5 %igen CO_2 -Gemisches - kann abge-

licherweise auf den muskelrelaxierenden Effekt der beiden Pharmaka bezogen werden. Das Atemminutenvolumen bleibt jedoch durch kompensatorische Steigerung der Frequenzen (Tab. 4) unverändert.

Als möglicher Angriffspunkt der Benzodiazepine in den Regelkreis zur Steuerung der Atmung darf auf Punkt 3.) hingewiesen werden. Elektromyographische Untersuchungen speziell der Atemmuskulatur vor und nach Einwirken der Benzodiazepine, die in der zugänglichen Literatur nicht gefunden wurden, könnten dieses bestätigen.

Vergleicht man die bisher in der Literatur vorliegenden Ergebnisse mit denen dieser Arbeit, so sind die Autoren STEEN und MARTINEZ (43) sowie SADOVE u. Mitarbeiter (36) zu den gleichen Ergebnissen gelangt.

STEEN und MARTINEZ untersuchten die Wirkung von Chlordiazepoxyd in drei verschiedenen Dosen (0,5, 1,0 und 1,5 mg pro kg Körpergewicht intravenös) auf Atemfrequenz und Atemzugvolumen bei 7 Versuchspersonen (Vpn) mittels Spirometer. Als Vergleich dienten Werte, die vor und nach intravenöser Injektion von Placebo, Pentobarbital (1 mg pro kg), Meperidin (0,5 mg pro kg) und Promethazin (0,5 mg pro kg) gewonnen wurden. Nach einer Dosis von 0,5 mg pro kg Chlordiazepoxyd entsprachen die gefundenen Ergebnissen denen nach Placebogabe. Nach Injektion von 1 mg pro kg stieg die Frequenz bei 1 Vp und bei der Dosis von 1,5 mg pro kg bei 4 Vpn um 50 - 100 %. Das Atemzugvolumen verringerte sich bei 1 mg pro kg bei 1 Vp, während bei 1,5 mg pro kg bei allen Vpn eine Verringerung von 33 % festzustellen war. Bei der Berechnung der alveolaren Ventilation aus der Differenz von Atemzugvolumen und Totraum, der mit 2 ml pro kg Körpergewicht angenommen wurde, ergab sich bei Dosen von 1 mg pro kg eine Verringerung. Diese war aber im Vergleich zu Meperidin und Pentobarbital nicht signifikant.

SADOVE u. Mitarb. untersuchten die Atemwirksamkeit von

Chlördiazepoxyd und Diazepam bei gleichzeitiger Gabe von Meperidin. Die Untersuchungen wurden an 7 Vpn durchgeführt. 6 Vpn erhielten 75 mg Meperidin intramuskulär und 7 Vpn 150 mg. Im Vergleich dazu wurden 7 Vpn zunächst 100 mg Chlördiazepoxyd i.m. verabreicht und 90 Minuten später 75 mg Meperidin i.m.. Vor und mehrmals nach jedem Medikament wurde das Atemminutenvolumen gemessen, wobei gleichzeitig ein 5 %iges CO₂-Gemisch veratmet wurde. Dabei zeigte sich, daß nach Gabe von 150 mg Meperidin eine starke Verminderung des Atemminutenvolumens (ob infolge einer verringerten Frequenz und / oder eines verringerten Atemzugvolumens bleibt unklar) eintrat, die signifikant größer war als die Verminderung nach Gabe von 75 mg Meperidin oder Kombination Chlördiazepoxyd-Meperidin. Dagegen ergaben sich für die Atemminutenvolumina nach 75 mg Meperidin und nach der Chlördiazepoxyd (100 mg) - Meperidin (75 mg) - Kombination keine signifikanten Unterschiede. Ferner wurden 6 Vpn 10 mg Diazepam i.m. oder ein Placebo i.m. injiziert, 25 Minuten später 75 mg Meperidin i.m.. Einmal erhielten 5 Vpn das Placebo und 1 Vp Diazepam, zum anderen 5 Vpn Diazepam und 1 Vp das Placebo. Bei Atmen eines 5 %igen CO₂-Gemisches wurde das Atemminutenvolumen vor Gabe von Diazepam oder Placebo und Meperidin registriert, dann 15, 45, 75 und 105 Minuten nach Injektion von Meperidin. Es zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede des Einflusses von Meperidin auf die Größe des Atemminutenvolumens, gleichgültig ob vorher Diazepam oder Placebo gegeben worden waren.

Zu anderen Ergebnissen gelangte MASPOLI (24).

Hier wurde der Einfluß von Diazepam auf die Atmung bei einer 3 1/2fach höheren Dosierung als im eigenen Untersuchungsgut während Narkose bei 9 lungen gesunden jungen Versuchspersonen untersucht. Dabei wurden das Atemvolumen spirometrisch und der CO₂-Gehalt der Expirationsluft mittels eines URAS registriert. Arterielle CO₂-Druckmessungen wurden ebenfalls vorgenommen. Es ergaben sich folgende Ergebnisse: Der alveolare CO₂-Druck stieg im Mittel um 4 - 5 mm Hg, der arterielle CO₂-Druck erhöhte sich um 4 mm Hg, das mittlere Atemzugvolumen verringerte sich um ungefähr 100 ml und das mittlere Atemminutenvolumen um 1,2 l - trotz Steigerung der mittleren Atemfrequenz um 4 pro Minute.

Da die eigenen Befunde gegen eine direkte Atemzentrumdepression sprechen, könnte diese eindeutige Hypoventi-

lation einmal als indirekte Beeinflussung des Atemzentrums durch Potenzierung der Narkosewirkung erklärt werden, zum anderen wird man bei der erheblich höheren Dosierung einen relaxierenden Effekt von Diazepam auf die Atemmuskulatur mit verringertem Atemzugvolumen und Anstieg der Atemfrequenz annehmen müssen.

Von Bedeutung hinsichtlich der Interpretation der mitgeteilten Befunde sind auch die Ergebnisse von HERBERG u. Mitarb. (10, 12).

HERBERG u. Mitarb. bestimmten den Einfluß von verschiedenen Pharmaka - u.a. auch von Diazepam - auf das Atemzentrum, indem sie mit der Rückströmungsmethode CO_2 -Antwortkurven bestimmten. Den arteriellen CO_2 -Druck erhielten sie durch Blutbestimmung aus dem Ohrläppchen, das Atemminutenvolumen wurde bei jeder Blutentnahme auf einem Aymographion registriert. Die Messungen erfolgten nach Gabe der Pharmaka zunächst nach 10 Minuten und dann in Abständen von 5 Minuten. Während der Untersuchungen wurde jede Art der Ablenkung für den Probanden vermieden. Von 74 lungengesunden Vpn wurden so 165 CO_2 -Antwortkurven aufgestellt vor und nach Gabe des jeweiligen Medikamentes. Die CO_2 -Antwortkurven wurden graphisch dargestellt und daraus die Änderung des Atemminutenvolumens pro mm Hg arterieller CO_2 -Druckzunahme, als Erregbarkeitsquotient (EQ) bezeichnet, ausgemessen:

$$\text{EQ} = \frac{\Delta \text{AMV}}{\Delta \text{PaCO}_2}$$

Während bei der Dosierung von 10 mg Diazepam i.v. die Befunde den eigenen entsprachen, indem keine signifikante Änderung der Atmung, ausgedrückt durch den EQ, festgestellt wurde, ließ sich hingegen nach 20 mg Diazepam i.m. eine signifikante Verringerung des EQ im Mittel von 2,8 l pro Minute pro mm Hg auf 1,9 l pro Minute pro mm Hg - d.h. um 28 % - nachweisen. Die Atemkurven waren bei einer Ventilation von 20 l pro Minute im Mittel um 4,4 mm Hg PaCO_2 nach rechts verschoben. Weiterhin wurden Patienten mit chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen 10 mg Diazepam i.v. injiziert und der arterielle CO_2 -Druck gemessen. Der nach der Injektion höchste CO_2 -Druck war vom Ausgangswert im Mittel signifikant verschieden.

Man stellt sich bei dieser Dosierung und der angewandten

Methodik - die Versuchspersonen lagen in einem abgedunkelten Raum, jegliche Geräusche wurden vermieden, ein Einschlafen der Versuchspersonen wurde also im Gegensatz zum eigenen Versuchsablauf nicht verhindert - die Frage, inwieweit der pharmakologische Schlafeffekt des Pharmakons eine Veränderung der Atmung bewirken kann. Dabei muß auf die Versuchsergebnisse an schlafenden Versuchspersonen von ROBIN u. Mitarb. (54) hingewiesen werden:

ROBIN u. Mitarb. stellten in Versuchen an schlafenden Probanden fest, daß sich der alveolare CO_2 -Druck eine Stunde nach Eintreten des physiologischen Schlafes signifikant um 5,6 Torr erhöht und der effektive alveolare O_2 -Druck um 3,3 Torr fällt. Es kommt zu einem signifikanten pH-Abfall von 5/100. Die Gesamtventilation sinkt um 2,15 l pro Minute, die alveolare Ventilation wird um 1,66 l pro Minute erniedrigt. Mit Einsetzen des Schlafes wird eine verminderte CO_2 -Atemantwort des Atemzentrums, erkenntlich an der Rechtsverschiebung der CO_2 -Atemkurve, beobachtet mit einer Durchschnittlichen Verfringerung der alveolaren Ventilation um 1,5 l pro Minute pro Torr (PCO_2).

Bei den mitgeteilten Fällen blieben Compliance und Atemwegswiderstände unbeeinflusst. Somit scheidet als Ursache für die verringerte CO_2 -Atemantwort während des Schlafes vermehrte Atemarbeit aufgrund einer veränderten Lungenmechanik aus, es muß eine primäre Empfindlichkeitsänderung des Atemzentrums während des Schlafes angenommen werden.

Bei den Untersuchungen von HERBERG u. Mitarb. wird man daher die Verminderung der Atmung nach 20 mg Diazepam intramuskulär und 10 mg intravenös bei Patienten mit chro-

nischen obstruktiven Lungenerkrankungen eher der hypnotischen Wirkung des Diazepams als einer direkten, das Atemzentrum beeinflussenden Wirkung zuschreiben können.

Der den Einfluß von Diazepam und Chlordiazepoxid auf die Atmung emphysemkranker Patienten berichten wir an anderer Stelle (HUTTEMANN u. Mitarb. (13)). Die alveolare Winderbelüftung nach Gabe der beiden Benzodiazepine konnte auch hier statistisch gesichert werden und entsprach in der Größenordnung den Veränderungen des physiologischen Schlafes.

Auch die Ergebnisse von MILCZUCH und WITK (25) lassen sich mit Einsetzen der Schlafwirkung von Diazepam erklären.

MILCZUCH und WITK beobachteten spiographisch die Atmung von Patienten nach 10 mg Diazepam i.v. über 10 Minuten. Bei einem lungengesunden Patienten von 25 Jahren verringerte sich die durchschnittliche Atemfrequenz von 15 auf 10 pro Minute, das durchschnittliche Atemminutenvolumen von 9,2 auf 5,6 l nach Gabe von Diazepam. Der Atemtypus ging dabei in eine langsame tiefe Schlafatmung über. Bei einem 47jährigen Patienten mit chronischer spastischer Bronchitis wurde eine Verminderung des durchschnittlichen Atemminutenvolumens von 11 auf 7,2 l nach Injektion festgestellt, während die durchschnittliche Atemfrequenz von 17 auf 18 pro Minute stieg. Ein dritter Patient von 64 Jahren mit schwerem obstruktiven Emphysem zeigte nach Injektion eine Verminderung der durchschnittlichen Atemfrequenz von 23 auf 29 pro Minute, des Atemminutenvolumens von 11,5 auf 5,8 l und auch der Sauerstoffaufnahme von 280 auf 250 ml pro Minute. Die Autoren stellten bei allen Versuchspersonen eine durchschnittliche Verringerung des Atemminutenvolumens um 18 - 50 % fest.

Zusammenfassend ergibt sich aus den eigenen Untersuchungen in den hier verwendeten Dosierungen weder für Chlordiazepoxyd noch für Diazepam eine Atmungsdepression im Sinne einer spezifischen pharmakologischen zentralen Wirkung. Dennoch mahnen zwei Tatsachen zur Vorsicht bei Medikation von Chlordiazepoxyd oder Diazepam:

- 1.) Wie bei allen Hypnotika droht bei Überdosierung die Intoxikation mit Lähmung des Zentralnervensystems. Es steht außer Frage, daß damit eine echte Atemzentrumsdepression verbunden sein wird.
- 2.) Die zusätzliche muskelrelaxierende Wirkung übt durch die Insuffizienz des Atemapparates auf eine bestehende Ateminsuffizienz einen fördernden Einfluß aus, sodaß z.B. bei Patienten mit pathologischer Atemarbeit, wie bei Lungenemphysem oder Asthma bronchiale, eine Ateminsuffizienz mit CO_2 -Intoxikation erwartet werden kann (HUTTEMANN u. Mitarb. (13)).

Es empfiehlt sich daher, bei Patienten mit Erkrankungen des bronchitischen Formenkreises die arteriellen Blutgase zu bestimmen. Bei Vorliegen deutlich erhöhter CO_2 -Spannungen im arteriellen Blut sollte die Dosierung von speziell Diazepam vorsichtig gehandhabt werden und Einzeldosen von maximal 10 mg - auch intramuskulär - nicht überschritten werden.

ZUSAMMENFASSUNG

An je 10 männlichen, lungengesunden Versuchspersonen wurde der Einfluß von Chlordiazepoxyd (Librium) und Diazepam (Valium) auf die Atmung untersucht.

Es wurden CO_2 -Atmungskurven aufgestellt, die vor und nach intravenöser Injektion von 50 mg Chlordiazepoxyd und 10 mg Diazepam bei Veratmung von CO_2 -Luftgemischen verschiedener CO_2 -Konzentration (Zimmerluft, 2,5, 4 und 5,5 Vol % CO_2) gewonnen wurden. Die zu gleichen alveolaren CO_2 -Drucken gehörenden Atemvolumina vor und nach Einwirken der Pharmaka geben deren Atmungswirksamkeit wieder.

Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse:

- 1.) Weder bei Luft- noch bei CO_2 -Atmung ließen sich nach Chlordiazepoxyd und Diazepam auffällige Unterschiede in Atemfrequenz, Atemzugvolumen und Atemminutenvolumen feststellen.
- 2.) Die alveolaren CO_2 -Drucke blieben sowohl bei Luft- als auch bei CO_2 -Atmung im Mittel unbeeinflusst.

TABEDON

TAB. 2: Bestimmung der mittleren Abweichung zwischen den Messungen des CO₂ - Gehaltes der Alveolarluft mehrerer Versuchspersonen (männlich, weiblich) mit dem URAS und dem Apparat nach SCHOLANDER.

Vpn	Vol % CO ₂ SCHOLANDER ⁺	URAS ⁺⁺	Vpn	SCHOLANDER ⁺	Vol % CO ₂ URAS ⁺⁺
1)	5,32	5,30	11)	5,09	5,10 ⁺⁺⁺
2)	5,34	5,325 ⁺⁺⁺	12)	4,75	4,725 ⁺⁺⁺
3)	5,70	5,675 ⁺⁺⁺	13)	4,89	4,90
4)	5,51	5,53 ⁺⁺⁺	14)	4,54	4,50 ⁺⁺⁺
5)	5,51	5,54 ⁺⁺⁺	15)	4,70	4,70 ⁺⁺⁺
6)	5,41	5,425 ⁺⁺⁺	16)	4,60	4,575 ⁺⁺⁺
7)	5,17	5,20	17)	4,59	4,60
8)	5,00	5,025 ⁺⁺⁺	18)	4,78	4,750 ⁺⁺⁺
9)	4,72	4,70	19)	4,73	4,70
10)	4,97	4,975 ⁺⁺⁺	20)	4,59	4,575 ⁺⁺⁺

Mittlere Abweichung = 0,002 Vol % CO₂

+ Werte wurden auf 2 Stellen nach dem Komma aufgerundet

++ der URAS wurde mit einem Gas bekannter Konzentration über Bürette geeicht

+++ (25) = 30 (50) = 50 (75) = 70

++++ Werte wurden mit dem an den URAS angeschlossenen Schreiber erhalten

TAB. 3: Alveolare CO₂-Drucke (P_{CO₂}; mm Hg) und spezifische Atemvolumina (AMV; Liter · min⁻¹ · m⁻²) bei Zimmerluftatmung vor und nach 10 mg Valium i.v. und 50 mg Librium i.v.. Je 10 männliche Vpn.

Pharmakon	Vpn	P _{CO₂}		AMV	
		vor	nach	vor	nach
Valium	1. W.G.	35,91	36,97	2,11	1,17
	2. P.M.	35,29	36,00	1,64	1,29
	3. B.W.	36,30	37,0	2,63	2,14
	4. E.H.	38,90	39,5	3,63	4,24
	5. D.G.	38,80	38,5	3,84	3,98
	6. P.F.	34,95	34,8	4,21	4,72
	7. P.P.	39,70	39,0	4,39	5,09
	8. K.I.	36,90	36,5	5,22	4,18
	9. D.J.	39,70	38,9	2,01	2,75
	10. D.D.	39,40	38,6	2,72	3,45
	Mittelwert	37,59	37,58	3,24	3,30
	SD	± 1,9	± 1,54	± 1,14	± 1,40
Librium	1. P.T.	36,1	35,7	2,93	3,54
	2. D.G.	41,2	40,8	0,9	0,81
	3. H.B.	38,1	40,02	3,01	2,86
	4. W.G.	37,8	38,04	3,99	3,88
	5. D.J.	40,7	40,5	2,0	2,64
	6. G.K.	42,6	42,7	2,89	2,67
	7. D.S.	39,8	40,1	4,24	4,2
	8. A.M.	39,9	39,4	4,26	4,02
	9. E.H.	39,9	39,9	4,26	4,46
	10. K.M.	39,6	39,1	4,0	4,6
	Mittelwert	39,57	39,63	3,25	3,37
	SD	± 1,81	± 1,82	± 1,13	± 1,15

TAB. 6; Spezifische Atemvolumina (Liter.min⁻¹.m⁻²) von 10 männlichen Versuchspersonen (Vpn) und nach Valium i.v. Erhöhung der alveolaren CO₂ - Drucke durch CO₂ - Atmung.

PCO ₂	40 mm Hg		42 mm Hg		44 mm Hg		46 mm Hg	
	AMV		AMV		AMV		AMV	
Vpn	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1. W.G.	2,50	2,33	3,08	3,38 ⁺	5,08 ⁺	4,84 ⁺	6,39 ⁺	6,49 ⁺
2. P.M.	5,66	6,14	6,49	8,17 ⁺	8,82 ⁺	10,35 ⁺	10,31 ⁺	12,52 ⁺
3. B.W.	6,10	5,85	7,55	8,46	10,47	11,75	12,20 ⁺	14,27 ⁺
4. E.H.	3,91	4,58	4,45	5,93	6,40	7,45 ⁺	10,75 ⁺	10,49 ⁺
5. D.G.	6,55	6,21	7,97	9,63	10,54	12,88 ⁺	13,45 ⁺	16,17 ⁺
6. P.F.	9,28	9,05	11,03	11,18	12,30	13,19	13,58	15,22
7. P.P.	4,57	6,16	7,22	7,72	9,39	8,65	10,89	10,08
8. K.Y.	8,35	6,67	10,63	11,09	12,72	12,93	14,82 ⁺	14,77 ⁺
9. D.J.	2,97	3,71	8,87	5,55	13,25	8,45	18,70	12,24 ⁺
10. D.D.	3,14	4,70	4,59	7,78	10,43	11,23	15,61	14,00
M	5,30	5,54	7,09	7,88	9,94	10,17	12,67	12,63
SD	± 0,83		± 1,30		± 1,82		± 2,60	
P	0,19		0,04		0,31		0,47	

Werte⁺ = mittels Regressionsgeraden erhalten

TAB. 7: Gegenüberstellung von drei möglichen Auswertungsverfahren:
Vor und nach Valium wurde bei einem alveolaren CO_2 -Druck
von 40 mm Hg das spezifische Atemvolumen (Liter $\cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)
aus der graphischen Darstellung der CO_2 -Atemkurven und rech-
nerisch mit der Regressionsgeraden und der Parabel ermittelt.

	graphisch		regnerisch	
	Regressionsgerade		Parabel	
V_{pn}	PCO_2 vor	40 mm Hg nach AMV	PCO_2 vor	40 mm Hg nach AMV
1. W.G.	2,50	2,33	2,45	2,24
2. P.M.	5,66	6,14	6,13	6,24
3. B.W.	6,10	5,85	5,94	5,74
4. E.H.	3,91	4,58	2,99	4,37
5. D.G.	6,55	6,21	5,91	6,15
6. P.F.	9,28	9,05	9,36	8,98
7. P.P.	4,57	6,16	4,51	5,99
8. K.I.	8,35	6,67	8,39	7,72
9. D.J.	2,97	3,71	2,99	3,12
10. D.D.	3,14	4,70	2,95	5,03
M	5,30	5,54	5,16	5,56
SD	$\pm 0,83$		$\pm 0,77$	
P	0,19		0,07	

TAB. 8: Spezifische Atemvolumina (Liter.min⁻¹.m⁻²) von 10 männlichen Versuchspersonen vor und nach Librium i.v., Erhöhung der alveolaren CO₂-Drucke durch CO₂-Atmung.

P _{CO₂}	40 mm Hg		42 mm Hg		44 mm Hg		46 mm Hg		48 mm Hg	
	AMV		AMV		AMV		AMV		AMV	
Vpn	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1. P.T.	7,42	7,27	9,18	8,87	11,11	10,11	13,05	11,36	15,04	12,60
2. D.G.	0,63 ⁺	0,58 ⁺	1,96	1,50	3,35	2,51	7,63	3,43	5,60	5,09
3. H.B.	3,72	2,86	4,37	4,18	5,11	5,86	6,17	7,94	8,92	8,62
4. W.G.	5,25	5,85	8,09	8,88	10,15	11,60	11,21	13,51	12,28	15,45
5. D.J.	1,47 ⁺	1,80 ⁺	4,90	5,41	9,57	7,99	14,17 ⁺	11,58 ⁺	18,77 ⁺	14,87 ⁺
6. G.K.	2,05 ⁺	1,55 ⁺	2,88 ⁺	2,29 ⁺	3,69	3,15	4,73	3,89	5,60	4,54
7. D.S.	4,58	4,06	6,98	7,17	8,68	9,54	9,92	11,68	11,66	13,82
8. A.M.	4,37	5,45	6,70	10,27	10,52	12,80	12,55	15,19 ⁺	16,10	18,25 ⁺
9. E.H.	4,55	4,83	8,65	9,10	13,49	16,00	14,75 ⁺	16,59 ⁺	17,68 ⁺	20,08 ⁺
10. K.M.	4,58	4,68	7,10	7,10	9,25	9,40	10,64	10,18	12,00	10,94
M	3,86	3,89	6,08	6,48	8,49	8,90	10,18	10,54	12,37	12,43
SD	± 0,55		± 1,11		± 1,13		± 1,6		± 2,16	
p	0,49		0,14		0,11		0,25		0,46	

Werte⁺ - mit Regressionsgeraden erhalten

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. AKERT, K., und P. HUMMEL:
Anatomie und Physiologie des limbischen Systems.
Wissenschaftlicher Dienst "Roche", Basel 1963
2. ALEXANDER, J. K., J. R. WEST, J. A. WOOD and D. W. RICHARDS:
Analysis of the respiratory response to carbon dioxide inhalation in varying clinical states of hypercapnia, anoxia and acid/base-derangement.
J. Clin. Invest. 34, 511 - 532 (1955)
3. ASMUSSEN, E., and M. NIELSEN:
Ventilatory response to CO₂ during work at normal and at low oxygen tensions.
Acta physiol. scand. 29, 27-35 (1957)
4. BOUCQUEMONT, J. G.:
Klinischer Versuch mit Valium Roche in der Anästhesiologie.
Dissertation Lyon 26.VI.1964. Deutsche Hoffmann-La Roche AG., Wissenschaftliche Abteilung, Valium Roche, Referat Nr. 357
5. BRANDT, A. L., and F. D. OAKES:
Preanesthesia Medication: Double-blind Study of a new drug, Diazepam.
Anesthesia and Analgesia. Current Researches 44, 125-129 (1965)
6. CHERNIACK, R. M., and D. P. SNIDAL:
The effect of obstruction to breathing on the ventilatory response to CO₂.
J. Clin. Invest. 35, 1286-1290 (1956)
7. FISHMAN, A. P., P. SAMET, and A. COUPNAND:
Ventilatory drive in chronic pulmonary emphysema.
Amer. J. Med. 19, 533-543 (1955)
8. FRITTS, E. W. JR., A. P. FISHMAN, and A. COUPNAND:
Factors contributing to diminished ventilatory response to CO₂ of patients with obstructive emphysema.
Fed. Proc. 16, 41-42 (1957)
9. GASTAUT, H., R. NAUDET, R. POIRE, and C. A. TAILLAND:
Treatment of status epilepticus with Diazepam (Valium).
Epilepsia 6, 167-182 (1965)

10. GEISLER, I. und D. HERBERG:
Untersuchungen über den Einfluß einiger häufig verwendeter Pharmaka auf die Erregbarkeit des Atemzentrums beim Menschen.
Therapiewoche 17, 1941-1943 (1967)
11. GRIMMEISEN, H.:
Ein Beitrag zur Therapie spastischer Lähmungen, des Sudeck-Syndroms, der Osteoporose, zur Schlaftherapie und Operationsvorbereitung.
Berliner Medizin, Sonderdruck 16, 86-91 (1965)
12. HERBERG, D., I. GEISLER, W. BOHR und G. UTZ:
Untersuchungen am Menschen über den Einfluß verschiedener Pharmaka auf die CO₂-sensible zentrale Atmungsregulation mittels CO₂-Antwortkurven.
Pharmacol. Clin. 1, 54-62 (1968)
13. HUTTMANN, U., G. KUNKEL und R. KÄFERSTEIN:
Der Einfluß von Diazepam und Chlordiazepoxyd auf die Atmung des gesunden und emphysemkranken Menschen.
Pharmacol. Clin. 1, 139-148 (1969)
14. JENNER, F. A., and D. PARKIN:
A large dose of chlordiazepoxide.
Lancet 2, 322-323 (1961)
15. JULICH, H.:
Die Veränderung der Erregbarkeit des Atemzentrums durch erregbarkeitssenkende Arzneimittel, mit einem Beitrag zur Methodik der Erregbarkeitsbestimmung.
Z. ges. exp. Med. 117, 539-558 (1951)
16. JULICH, H. und E. JULICH:
Zur Theorie des summativen Atemreizes.
Z. ges. inn. Med. 8, 211-214 (1953)
17. JULICH, H.:
über die Dyspnoe bei Herzkranken und Emphysematikern und einige Fragen des Gastransportes.
Z. ges. exp. Med. 121, 503-534 (1955)
18. KOLEFCHEN, H. P.:
Über die Wirkung von Cortison und Testosteron auf die Atmung.
Pflügers Archiv 227, 144-154 (1953)
19. LOEBENCKE, H. H.:
Über Reiz und Erregbarkeit der zentralen Atmungsregulation.
Klin. Wschr. 27, 761-766 (1949)

20. LOESCHCKE, H.H. und H.WENDEL:
Die Wirkung von Morphin, Scopolamin und
ihrer Kombination auf die Lungenbelüftung
beim Menschen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u.
Pharmak. 215, 241-255 (1952)
21. LOESCHCKE, H.H. und H.WENDEL:
Über den Einfluß von Morphin und Scopolamin
auf die Erregung des Atemzentrums beim Menschen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u.
Pharmak. 216, 156-158 (1952)
22. MAC FARLAND, H.R.:
Chlordiazepoxide for spasticity.
Dis. Nerv. Syst. 24, 296-298 (1963)
23. MARGAT, P. und M.CRETON:
Versuche mit Ro 5-2807 beim Alkoholiker.
Gaz. méd. Picardie 334, 627-636 (1963)
24. MASPOLI, M.:
Le Valium, son action sur la respiration.
Schweiz. med. Wschr. 97, 320-324 (1967)
25. MILCZOK, F. und F.WITEK:
Zum Einfluß eines Psychopharmakons auf die
Atmung.
Muskel und Psyche, Symp. Wien 254-259 (1963)
26. MÜLLER, H.R., M.KLINGLER, H.E.KAEFER, P.WURMSER und
H.R.HIRT:
Zur Behandlung des Status epilepticus
mit Diazepam (Valium).
Schweiz. Med. Wschr. 96, 121-127 (1966)
27. PLANCHEREL, A.C. et E.C.BONARD:
Application du Valium en médecine interne.
Praxis 54, 878-881 (1965)
28. PÖLDINGER, W.:
Kompendium der Psychopharmakotherapie.
Wissenschaftlicher Dienst Roche, S. 69 (1967)
29. RANDALL, L.O., G.A.HEISE, A.SCHALLEK, R.E.BAGDON,
R.BANZIGER, A.LORIS, R.A.MOE und W.B.ABRAMS:
Pharmacological and clinical studies on
Valium a new psychotherapeutic agent of the
Benzodiazepine class.
Curr. ther. Res. 3, 405-425 (1961)
30. RANDALL, L.O., W.SCHALLEK, G.A.HEISE, E.F.KNITH, and
R.E.BAGDON:
The psychosedative properties of Methaminodi-
azepoxide.
J. Pharm. Exper. Ther. 129, 163-171 (1960)

31. RANDALL, L.O.:
Pharmacology of Chlordiazepoxide (Librium).
Dis. Nerv. Syst. (supplement) 22, 1-9 (1961)
32. RANDALL, L.O., W. SCHALLEK, C. SCHECKEL, R. BANZIGER, A. BORIS,
R. A. MOE, R. E. BAGDON, M. A. SCHWARTZ und G. ZBINDEN:
Zur Pharmakologie von Valium, einem neuen
Psychopharmakon der Benzodiazepinreihe.
Schweiz. Med. Wschr. 93, 794-797 (1963)
33. RAPP, S., and C. H. CARTER:
Use of a polygraph to measure spastic activity
in athetoid patients.
The Journal of New Drugs 6, 49-54 (1966)
34. ROBIN, D. E., R. D. WHALLEY, C. H. CRUMP, and D. M. TRAVIS:
Alveolar gas tensions, pulmonary ventilation
and blood pH during physiologic sleep
in normal subjects.
J. Clin. Invest. 37, 981-989 (1958)
35. ROGERS, W. K., D. H. WATERMAN, S. F. DOMM, and A. SUNAY:
Efficacy of a new psychotropic drug in
bronchoscopy.
Dis. Chest. 47, 280-283 (1965)
36. SADOVE, M. S., R. C. BALAGOT, and J. M. McGRATH:
Effects of Chlordiazepoxide and Diazepam
on the influence of Meperidine on the respi-
ratory response to Carbon-Dioxide.
J. New Drugs 5, 121-124 (1965)
37. SCHALLEK, W., and A. KUEHN:
Effects of psychotropic drugs on limbic
system of cat.
Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. 105, 115-117
(1960)
38. SCHINDLER, H.:
Psychotrope Pharmaka bei Hyperthyreosen
und vegetativen Randzuständen.
Med. Klinik 61, 66-69 (1966)
39. SCHWAB, M. und H. RIGGERT:
Der Einfluß von Digitoxin auf die Atmung
des herzgesunden Menschen.
Z. ges. exp. Med. 125, 80-92 (1955)
40. SCHWAB, M., O. RAESTRUP und P.-H. WAGNER:
Der Einfluß von Theophyllin-Äthylendiamin
(Euphyllin) und Oxyäthyl-Theophyllin auf die
Atmung des herzgesunden Menschen.
Klin. Wschr. 32, 174-179 (1955)

41. SCHWAB, M., H.-M. BECKER und H. NASSR:
Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Theophyllin-Äthylendiamin (Euphyllin), Oxyäthyl-Theophyllin (Cordalin), Coramin, n-Allylnormorphin und Levallorphan auf die durch Morphin und Dromoran gehemmte Atmung.
Klin. Wschr. 34, 891-895 (1956)
42. SCHWARTZ, M. A. und B. A. KOECHLIN:
The metabolic fate of Chlordiazepoxide.
Fed. Proc. 20, 171 (1961)
43. STEEN, S. N., and L. R. MARTINEZ:
Some pharmacologic effects of intravenous Chlordiazepoxide.
Clin. Pharmacol. Ther. 5, 44-48 (1964)
44. SUSSEX, J. N.:
The use of Librium in office treatment of mixed neurotic states.
Dis. Nerv. Syst. (Supp. 3) 21, 53-56 (1960)
45. TOBIN, J. M., and M. C. D. LEWIS:
New psychotherapeutic agent Chlordiazepoxide use treatment of anxiety states and related symptoms.
J. Amer. med. Ass. 174, 1242-1249 (1960)
46. TSCHABITSCHER, H. und H. CZERWENKA-WENKSTETTEN:
Affekt und Muskelspannung. Funktionsläufe unter emotionellen Belastungen.
hg. v. K. Fellingner. Basel, New York: Karger-Verlag 188-204 (1964)
47. WANDREY, D. und V. LEUTNER:
Neuro-Psychopharmaka in Klinik und Praxis.
F. K. Schattauer-Verlag Stuttgart
48. ZBINDEN, G., R. E. BAGDON, E. F. KEITH, R. D. PHILLIPS und L. O. RANDALL:
Experimentelle und klinische Toxikologie von Chlordiazepoxyd (Librium).
Toxicol. Appl. Pharmacol. 3, 619-637 (1961)

Lebenslauf

Geboren am 20. Oktober 1943 in Neuruppin als zweites Kind des Arztes Dr. med. Gerhard Hamann und seiner Ehefrau Erni, geb. Hosemann, besuchte ich, Renate Käferstein, Ehefrau des Dipl.-Ingenieurs Christian Käferstein, von 1949 bis 1955 die 18. Grundschule in Berlin-Friedenau. Die Gymnasialausbildung erhielt ich von 1955 an in der Paul-Natorp-Schule, einer Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges, in Berlin-Schöneberg. Hier legte ich im März 1962 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1962 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, wo ich im April 1963 die naturwissenschaftliche, im März 1965 die ärztliche Vorprüfung und im Oktober 1968 die ärztliche Prüfung bestand. Seit dem 1. Februar 1969 bin ich als Medizinalassistentin bei einem praktischen Arzt in Berlin-Friedenau beschäftigt.

